FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE N° 375

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie LHERM

Née le 13 Avril 1935, à VILLENNES-sur-SEINE (Seine-&-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ROUGEOLES MODIFIÉES PAR L'ADMINISTRATION PROPHYLACTIQUE DE GAMMA-GLOBULINES

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB
8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Anne-Marie L H E R M

Née le 13 Avril 1935 à VILLENNES SUR SEINE
(Seine et Oise)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ROUGEOLES MODIFIEES PAR L'ADMINISTRATION PROPHYLACTIQUE DE GAMMA-GLOBULINES

-:-

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMANN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	SICARD (A)
	(Cochin	QUENU (J)
	(Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine	GOSSET (J)
	(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
		CORDIER (G)
		LORTAT-JACOB
		LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E. Mal)		LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGÉ DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANE

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.) HAGUENEAU (J) pr.s.ch.	Clinique obstétricale	GRASSET (J MAYER (M) RAVINA (J)
		Clinique ophtalmol.	DESVIGNES OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R
Clinique médicale	DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (L
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pe
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecol a arrêté que les opinions émises dans les dissertatio qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leu donner aucune approbation ni improbation.

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGE DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANEN

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J MAYER (M) RAVINA (J)
	HAGUENEAU (J) pr.s.ch.	Clinique ophtalmol.	DESVIGNES OFFRET (G)
Clinique médicale	DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
		Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.per
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertation qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

In memoriam.

A ma Mère,

Avec toute mon affection.

A mon Mari,

A qui je dois tout.
Avec ma tendresse.

A tous les Miens.

A tous mes Amis

et Camarades d'Etudes.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE,

Professeur de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter
la présidence de
cette thèse.

En hommage de respectueu-
se reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES

ROUGEOLES MODIFIEES PAR

L'ADMINISTRATION PROPHYLACTIQUE DE GAMMA-GLOBULINES

-:-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

La rougeole, maladie infectieuse très répandue chez l'enfant, comporte, en particulier pour le nourrisson, des risques de complications graves.

On comprend alors que depuis plus d'un demi-siècle, des efforts aient été déployés dans le but de mettre le petit enfant à l'abri de la contamination morbilleuse, au moins lorsque tout laisse prévoir une évolution difficile, par suite d'un mauvais état général, d'une affection pré-existante, d'une hypotrophie,etc...

Le médecin, l'hygiéniste savent qu'il est pratiquement impossible, et même non souhaitable, dans l'état actuel des choses, de préserver indéfiniment l'enfant de toute la série de maladies éruptives principales, à la tête desquelles est la rougeole.

Mais, on peut en quelque sorte choisir son moment et n'autoriser la contamination que lorsque l'enfant se trouve dans les conditions optima. Citons l'exemple de la rubéole, dont les complications gravidiques pour le foetus ont été maintes fois observées ces dernières années: on est arrivé à la curieuse conclusion d'encourager, chez la petite fille, la contamination

rubéolique, afin que la jeune femme enceinte ait déjà réalisé son immunisation active.

Donc, on ne cherche pas tant, dans la rougeole, à vacciner définitivement l'enfant, qu'à la préserver d'une contamination inopportune, lorsque sévit une épidémie, lorsqu'un contage a eu lieu.

C'est pourquoi les mesures de prévention de la rougeole ont-elles pris le caractère d'une protection immédiate et transitoire, qui fut d'abord essayée avec le sérum de convalescent, actuellement surtout avec les gamma-globulines, - sans préjudice d'ailleurs de la vaccination - actuellement en pleine étude.

L'expérience de la prophylaxie antimorbilleuse par les gamma-globulines a été maintes fois répétée, sur de grandes échelles, dans tous les pays du monde. Les résultats en sont le plus souvent satisfaisants, encore qu'il faille distinguer des nuances qualitatives :

- une certaine proportion des enfants protégés évitent complètement la maladie ;

- d'autres enfants contractent néanmoins la rougeole, qui évolue comme si aucune mesure n'avait été prise contre elle :

- un dernier groupe enfin, très intéressant, et qui fera l'objet de notre travail, est représenté par des formes atténuées, voire inapparentes, de la maladie.

Se pose alors la question de savoir si une telle rougeole atténuée confère ou non à l'enfant une immunité durable et réelle.

La question posée est intéressante à plusieurs titres :

- sur le plan pratique, avant tout : un enfant qui a reçu des gamma-globulines au moment opportun, et à dose convenable, va-t-il ou non contracter la maladie ? S'il présente une forme atténuée, doit-il être pour l'avenir considéré comme un convalescent, puis comme un porteur d'anticorps à l'abri d'une nouvelle contamination ?

- sur le plan dogmatique, une rougeole atténuée, modifiée par les gamma-globulines, est-elle néanmoins apte à susciter la formation des anticorps protecteurs, ou représente-t-elle une manifestation infraclinique sans réaction immunologique profonde ?

Pour essayer de répondre à cette double question, nous avons entrepris, sur le conseil de nos Maîtres, la présente étude, qui envisagera successivement :

- un " Historique " de la question de la prévention sérologique puis globulinique de la rougeole ;

- le rappel des techniques utilisées dans l'administration des gamma-globulines à des fins de prophylaxie antimorbilleuse ;

- l'exposé des résultats : protection complète, apparition de rougeoles atténuées, modifiées, et pour ces formes, leur contagiosité et leur pouvoir immunologique seront considérés.

-:-

- II -

HISTORIQUE

Bien avant que les techniques d'électrophorèse aient permis de fractionner les éléments protéiniques du sérum sanguin, on savait que celui-ci contenait des substances propres à assurer une protection vis-à-vis de certaines maladies infectieuses.

W.H. PARK et R.G. FREEMAN Jr , en 1926, pouvaient déjà publier leurs techniques et leurs résultats d'utilisation prophylactique de sérum de convalescent de la rougeole.

KINGSBURY, en 1927, montrait que la prophylaxie sérique de la rougeole pouvait donner lieu à une immunité dont la solidité et la durée furent étudiées par cet auteur.

Puis, en 1935, MACKMANN, GREEN et COADY s'employèrent à assurer une prévention mais aussi, pour la première fois sans doute, une modification de l'évolution de la rougeole, en utilisant des extraits placentaires, et cherchèrent à préciser les facteurs susceptibles d'influencer cette action protectrice.

Mais, c'est surtout J. H. TOWNSEND qui, en 1936, posa la question que nous nous proposons de traiter aujourd'hui : la rougeole modifiée par des mesures de sérothérapie préventive confère-t-elle à l'enfant une immunité durable, comme le fait la rougeole évoluant spontanément, normalement ?

MAC KHANN à nouveau publie les résultats obtenus cette fois avec des gamma-globulines placentaires, avec sur mille quatre cent quatre vingt quatre sujets contaminés, une protection complète dans 48,5 pour cent des cas, et dans quarante quatre pour cent , évolution d'une rougeole modifiée.

Si, en 1944, STILLERMAN et collaborateurs assurent la prophylaxie de la rougeole par le sérum de convalescent, GREENBERG, la même année, utilise les globulines gamma plasmatiques et les globulines gamma placentaires et en compare les résultats : sur quatre vingt dix sujets prémunis par les gamma-globulines d'origine placentaire, le degré de protection a été de 38,9 pour cent ; sur huit cent quatorze cas de prévention par les gamma-globulines d'origine plasmatique, la protection totale a été obtenue dans 78,7 pour cent des cas, et la rougeole a eu lieu, mais sur le mode atténué dans 19,7 pour cent des cas.

STOKES , toujours en 1944, établit l'action préventive des gamma-globulines vis-à-vis de la rougeole.

KARELITZ, en 1950, revient sur la question de l'immunité durable après évolution d'une rougeole atténuée par les gamma-globulines.

COIGNY et STRAUSS, en 1951, montrent dans une vaste entreprise de prévention morbilleuse chez des enfants dans des Camps en Allemagne, que sur

près de cinq mille sujets ayant reçu préventivement les gamma-globulines, trente cinq seulement ont eu une authentique rougeole.

De 1953, date une étude également étendue de JULLIARD et collaborateurs qui utilisèrent deux mille doses de gamma-globulines, nuancées selon l'effet recherché : sept à huit milligrammes par kilogramme de poids du corps pour assurer une atténuation de la maladie , et trente cinq milligrammes par kilogramme pour la prévention totale. Les gamma-globulines avaient fait leurs preuves, et acceptées en 1946-1948 par le Council of Pharmacy and Chemistry des U.S.A. comme " agent thérapeutique nouveau et non officiel ", elles devaient figurer dans la " Pharmacopée Américaine ", édition de 1950, sous la dénomination de " Immune Serum Globulin (Human) " avec la description suivante :

" La solution doit être transparente ou légèrement opalescente, soit incolore, soit légèrement brunâtre, et presque sans odeur. Il peut se produire un dépôt léger et granuleux au vieillissement. Elle doit être non toxique pour l'animal et ne pas contenir une proportion excessive d'antiseptique. La solution doit être conservée entre + 2 et + 10°C, de préférence à + 2°C, dans un flaconnage en verre hermétiquement clos par le fabricant ".

Le produit fini contient cent cinquante milligrammes par centimètre cube de gamma-globulines, le taux de protéines totales n'excédant pas deux cent cinquante milligrammes par centimétre cube ; sur cette base, des posologies différentes sont établies, selon que le résultat recherché est l'atténuation ou la prévention, selon aussi la maladie à éviter.

La solution est injectée par voie intra-musculaire, jamais par voie veineuse. A partir de ce moment, ce sont des études cliniques que nous trouvons dans la littérature médicale mondiale.

SCHNEEGANS, en 1954, enregistre un échec du traitement préventif par la gamma-globuline dans une épidémie de rougeole alors que la même année, CATHALA, utilisant surtout l'origine placentaire des gamma-globulines, assure la protection de 84,4 pour cent de ses petits malades.

GANGULI va même jusqu'à une protection de 96,6 pour cent chez trente deux enfants soumis à la contagion morbilleuse, et IMBERT, en 1955, parle d'une protection à cent pour cent chez quarante et un enfants injectés et soumis à la contagion.

En 1956, DEBRE, Madame BADILLET et J. P. SOULIER font porter leur enquête sur mille deux cent cinquante neuf cas d'enfants injectés par des gamma-globulines plasmatiques pour assurer la prophylaxie de la rougeole.

Une nouvelle enquête de ces mêmes auteurs porte cette fois sur six mille six cent deux cas, avec protection et traitement de diverses maladies éruptives, dont la rougeole, par les gamma-globulines humaines d'origine plasmatique.

Ph. BARRAL parle d'une recharge de l'organisme humain en gamma-globulines immunisantes d'origine animale (travaux expérimentaux et biologiques, publiés en 1958).

F. L. BLACK étudie les formes inapparentes de la rougeole chez les sujets ayant reçu des gamma-globulines.

En France, récemment, R. BENDA et MOSSE d'une part, B.N. HALPERN d'autre part, montrent que les gamma-globulines possèdent une nouvelle fonction : à côté des propriétés dues à l'apport d'anticorps immunisants; en effet, elles semblent exercer une protection vis-à-vis des réactions histaminiques et des phénomènes d'hypersensibilité. Il n'est d'ailleurs pas impossible que ce nouvel aspect de leur action intervienne conjointement avec l'efficacité immunisante des anticorps fixés sur ces gamma-globulines et assurant ainsi une immunité passive et transitoire ; lorsque la dose est faible, les gamma-globulines laissent une rougeole atténuée se produire, avec sans doute apparition d'une immunisation active et durable.

-:-

- III -

TECHNIQUE DE PREVENTION DE LA ROUGEOLE PAR LES GAMMA-GLOBULINES

-:-

Dans la statistique de DEBRE, SOULIER et collaborateurs, la protection a été assurée par une injection intra-musculaire de gamma-globulines plasmatiques préparées par le Centre National de Transfusion Sanguine. La dose administrée a été calculée selon le poids du corps de l'enfant , à raison de 0,2 centimètre cube par kilogramme, soit trente trois milligrammes par kilogramme.

JULLIARD et collaborateurs donnent des doses très voisines chez l'enfant : trente cinq milligrammes par kilogramme pour éviter la maladie, sept à huit milligrammes par kilogramme pour l'atténuer.

Qu'il s'agisse de but préventif ou curatif, seule la voie intra-musculaire doit être utilisée. Les doses moyennes sont établies selon le poids du sujet, entre 0,2 centimètre cube par kilogramme pour la prévention de la rougeole, à 0,5 et même un centimètre cube par kilogramme dans certaines indications curatives, encéphalites post-infectieuses par exemple.

Les réactions sont nulles ou minimes. Parfois, on notera une petite poussée thermique toujours

inférieures à 38°, le soir de l'injection; rarement la réaction fébrile est plus violente, et surtout elle a été le fait des préparations les premières en date : on peut dire que ces dernières années, des réactions importantes ne se voient plus. Il existe plusieurs sortes de gamma-globulines susceptibles d'être utilisées:

- les gamma-globulines standard préparées à partir de pools de plasma provenant de plus de mille adultes normaux ;

- les gamma-globulines spécifiques préparées à partir de pools plus restreints d'individus spécialement immunisés à l'égard d'une affection donnée.

On admet en pratique que les gamma-globulines spécifiques sont deux fois et demi plus actives que les gamma-globulines standard dans leurs indications respectives : 0,2 centimètre cube de gamma-globulines spécifiques équivalent par conséquent à environ 0,5 centimètre cube de gamma-globulines standard.

Dans une toute récente étude de F.L. BLACK et H. YANNET qui nous intéresse d'autant plus qu'elle traite particulièrement des formes inapparentes de rougeole après administration de gamma-globulines, celles-ci provenant de différentes firmes commerciales, mais avaient toutes un taux d'anticorps neutralisant de quatre cents par 0,1 millilitre, établi par une épreuve sérologique. La dose supérieure utilisée a été de 0,1 millilitre par livre de poids du corps ; mais même avec ce maximum, les taux d'immunisation passive du sérum n'ont pas dépassé quatre, même en admettant que toute la dose de gamma-globulines administrée a pénétré simultanément dans la circulation.

- IV -

RESULTATS

-:-

Dans la plupart des observations, les gamma-globulines ont été administrées à des enfants en cours d'épidémie, ou par suite d'un contact connu infectant , et cela dans le but d'éviter la réalisation de la maladie.

Dans d'autres cas cependant, on a cherché non pas à protéger l'enfant contre la rougeole, mais à donner à la maladie une allure évolutive atténuée. Elle a même pu être totalement inapparente, ne se traduisant que par une élévation du taux des anticorps spécifiques circulants.

o°o

Voyons tout d'abord, les résultats qui ont été obtenus dans une enquête française de mille deux cent cinquante neuf cas traités préventivement par les gamma-globulines plasmatiques humaines dans le but d'une prophylaxie antimorbilleuse (DEBRE, SOULIER et BADILLET).

Le traitement préventif a été entrepris chez mille deux cent cinquante neuf enfants qui avaient été soumis à un contage de rougeole, dans les conditions suivantes :

- dans deux cent sept cas, il y avait eu un contact familial, dont soixante huit fois particulièrement prolongé :

- cent soixante dix neuf enfants appartenaient à une collectivité où sévissait une épidémie de rougeole ;

- huit cent soixante treize étaient déjà hospitalisés sur une autre indication, et avaient été en contact avec un ou plusieurs rougeoleux.

Neuf cent quatre vingt quatorze de ces enfants ont été suivis pendant plus de quinze jours après l'injection préventive des gamma-globulines ;

Deux cent soixante cinq enfants ont été suivis pendant moins de quinze jours.

Dans soixante et un cas, la contagion de rougeole était incertaine, les renseignements vagues : enfin, dans dix sept cas, la rougeole est survenue dans un délai inférieur à quatre jours à partir de l'injection de gamma-globulines. Restent donc mille cent quatre vingt un cas qui ont donné les résultats suivants :

- dans mille soixante deux cas, soit une proportion de 89,92 pour cent, la prévention de la rougeole a été totale ;

- dans quatre vingt seize cas, soit 8,13 pour cent, la rougeole a été atténuée : à noter, en particulier, que dans onze de ces cas, la période d'incubation a été anormalement prolongée, atteignant vingt jours, ou davantage.

- dans vingt trois cas, on peut parler d'échecs de la prévention, ce qui représente une proportion de 1,95 pour cent : dix huit fois la rou-

geole est apparue dans les délais normaux, et a évolué avec une intensité inchangée ; deux fois d'ailleurs, cette intensité était forte. Dans cinq cas, on n'a pas eu de renseignements sur la gravité de la rougeole.

Par conséquent , avec une dose de 0,2 centimètre cube par kilogramme de gamma-globulines plasmatiques injectée chez mille cent quatre vingt un enfants, on a obtenu :

- une prévention totale dans 89,92 pour cent des cas
- une atténuation de la rougeole dans 8,13 pour cent des cas
- aucune protection dans 1,95 pour cent des cas.

Les échecs concernent cinq cas de rougeole secondaire survenue dans des cas de contages familiaux et sept cas chez des enfants appartenant à des collectivités où sévissait une épidémie.

Pourtant, chez ces septs enfants, la prophylaxie a été correctement effectuée, mais deux enfants étaient en mauvais état général, et un troisième non seulement était hypotrophique, mais en traitement pour primo-infection tuberculeuse.

Onze enfants avaient été soumis à une contagion hospitalière : ici encore, quatre enfants étaient en très mauvais état général ou présentaient une seconde maladie infiectieuse concommitante, rubéole...

L'intensité de la rougeole a bien paru en rapport avec le temps écoulé entre l'injection de gamma-globulines et le moment d'éclosion de la maladie. Ce laps de temps peut être précisé facilement, alors que la date du contage ne

peut qu'être vague, et donc l'intervalle de temps écoulé jusqu'à la rougeole, impossible à déterminer. Plus l'injection de gamma-globulines est précoce après l'éventuel contage, plus la protection est satisfaisante. Les formes atténuées sont plus nombreuses et plus bénignes lorsque la rougeole est survenue plus d'une semaine après l'injection de gamma-globulines.

L'atténuation est rare, et minime , si, au contraire, la rougeole survient quelques jours seulement après l'injection prophylactique :

intensité de la rougeole	nombre de jours écoulés entre l'injection de gamma- globulines et l'apparition de la rougeole				
	1 - 4 jours	4 - 7 jours	7 -10 jours	10-15 jours	15-20 jours
trés atténuée	0	I	8	I4	2
atténuée	2	2	9	6	3
normale	2	5	0	0	0

Cette étude de R. DEBRE et collaborateurs aboutit aux conclusions suivantes :

- pour que les chances de protection soit maximales, l'injection des gamma-globulines doit être pratiquée le plus rapidement possible après la contagion

- pour calculer la dose protectrice nécessaire, il ne faut pas uniquement tenir compte du

poids, et il semble exister une dose limite au-dessous de laquelle aucune protection n'est plus assurée, c'est-à-dire que deux centimètres cubes représentent la dose minimale pour les nourrissons de moins d'un an ; la dose doit être progressivement augmentée entre un et cinq ans, pour aboutir,à approximativement cinq centimètres cubes à l'âge de cinq ans.

S'il s'agit de protéger un enfant soumis à des contages multiples et répétés, par exemple, dans une collectivité, ou en milieu hospitalier, il paraît utile d'une part d'augmenter la dose de gamma-globulines, d'autre part de procéder à une prévention étendue, sur une grande échelle. Si l'on se contente, en effet, de protéger l'entourage immédiat du petit malade, on verra des cas de rougeole survenir chez des enfants non prémunis que l'on croyait à l'abri de la contagion. Ces cas font relais, et entraînent rapidement une véritable épidémie que de nouvelles injections de gamma-globulines ne pourront plus juguler (R. DEBRE).

Une étude plus récente (1958) de SOULIER et BADILLET, a porté sur trois mille sept cent quatre vingt trois cas de rougeole, dont quatre vingt un ayant reçu les gamma-globulines à titre curatif. Donc, trois mille sept cent deux enfants ont été à nouveau soumis à la protection par les gamma-globulines, mille deux cent un provenaient de cas de ville, les autres concernent des enfants vivant en collectivité. Le contage a été particulièrement massif dans quatre cent trente six cas familiaux. L'injection de gamma-globulines a été pratiquée dans des délais variables par rapport à la date difficile à préciser, du début du contage, en général dans la première moitié de la phase supposée d'incubation morbilleuse, parfois plus

tard, entre le huitième et le douzième jour de cette période d'incubation, les doses étant calculées d'après 0,2 centimètre cube par kilogramme du poids du corps, ce qui a paru insuffisant dans un certain nombre de cas.

En effet, la protection a été complète dans huit cent soixante dix huit cas, comportant des indications impérieuses, nouveau-nés, prématurés, coquelucheux, cardiaques, asthmatiques, primo-infectés, convalescents, d'autres maladies infectieuses.

On peut dire par conséquent que la prophylaxie a été réussie dans 73,2 pour cent des cas. Dans trois cent vingt trois cas la protection n'a pas été totale,: la rougeole est survenue, mais elle a évolué sur un mode atténué dans la grande majorité des cas. Les formes qualifiées atténuées sont apyrétiques, ou marquées par une fébricule de vingt quatre à quarante huit heures, éruption légère, catarrhe fugace ou absent, état général indemne,convalescence rapide. Sur ces trois cent vingt trois rougeoles dites secondaires, on a en effet onoté dans deux cent seize cas, une forme très atténuée, dans quatre vingt quatre cas une forme atténuée, et dans vingt et un cas, une rougeole normale, enfin, dans deux cas, une forte rougeole. Ces vingt trois échecs concernent dix neuf fois des injections faites trop tardivement, la maladie apparaissant un à cinq jours après l'injection , dans dix huit de ce cas, mais remarquablement tard, dans le cdernier cas, au quarante cinquième jour, alors que l'enfant n'était plus protégé par les gamma-globulines.

Dans quatre autres aéchecs, les doses étaient insuffisantes dans trois cas ; numériquement et correctement calculées par le poids du corps, elles auraient dû être augmentées du fait de la débilité, de l'hypotrophie de ces nourrissons.

On admet classiquement que les très jeunes nourrissons possèdent une immunité naturelle antimorbilleuse provenant de la mère, et cela pendant au moins trois mois : ce qui est souvent vérifié, mais aussi démenti par quelques cas.

DEBRE cite 97 nourrissons de moins de 3 mois soumis à des contages massifs et traités préventivement par les gamma-globulines avec 90 succès ; dans 7 cas, la rougeole a été indéniable, mais atténuée, avec période fébrile minime et brève, enanthème et catarrhe frustes, enxanthème léger et fugace, abscence de retentissement sur l'état général. L'incubation a été souvent prolongée, du fait sans doute de l'injection des anticorps. Deux nouveaux-nés exposés dès leur naissance ont été protégés.

Ainsi, sur 1201 cas de ville, 878 fois la prévention a été complète, dans 300 cas la maladie a été atténuée, dont 216 fois fortement. Soit 98 pour cent de succès, dont 73,1 pour cent de préventions totales, 24,9 pour cent d'atténuation et 1,9 pour cent d'échecs.

L'atténuation obtenue parait donc bien dépendre dans sa qualité, de la date de l'injection des gamma-globulines, et le rapport est net entre le nombre de jours écoulés entre l'injection protectrice et l'apparition de la rougeole atténuée. Dans les formes non atténuées, en effet, le délai moyen entre l'injection de gamma-globulines et l'apparition de la rougeole a été de trois jours ; dans les formes atténuées, ce délai moyen a été de huit jours ; enfin, dans les formes très atténuées, le délai moyen a été de 10 jours et demi.

Dans la statistique de SOULIER et BADILLET, encore, nous trouvons des cas provenant de col-

lectivités, de crèches et d'hôpitaux.

660 cas proviennent de collectivités d'enfants avec contages, massifs, et parfois répétition des injections, deux ou trois fois, à trois semaines d'intervalle. On a ainsi obtenu 619 préventions totales ,de 41 rougeoles dont 6 normales, 20 atténuées et 15 très atténuées.

Ici encore, les formes normales n'ont comporté entre l'injection et la survenue de la rougeole, que des délais inférieurs à 5 jours.

Dans les crèches, où 718 nourrissons ont reçu des injections, motivées par une épidémie en cours, ou un cas isolé déclaré, avec contage massif, on trouve :

- 617 préventions totales,
101 rougeoles dont 55 très atténuées, 39 atténuées, deux normales, quatre fortes, une mal précisée. Il y a donc eu seulement 6 rougeoles non atténuées, correspondant à des doses inférieures à 2 cm3.

1123 cas enfin, proviennent d'hôpitaux ; les injections prophylactiques ont été motivées par une épidémie de salle, voire de service, ou par un seul cas de rougeole déclarée, les contages étant importants encore que variables. La protection a été totale dans 1044 cas ; la rougeole est survenue dans 79 cas, dont 28 fois sous une forme très atténuée, 19 fois sous une forme atténuée, six fois sous une forme légèrement atténuée ; dans 16 cas, l'intensité n'est pas précisée, elle est normale ou intense dans 10 cas. Les échecs concernent des doses faibles des nourrissons débiles et infectés, des enfants atteints de néphrite, de cardiopathie, de primo-infection.

L'atténuation a donc été obtenue 300 fois pour les cas de ville, I82 fois pour les collectivités, soit une proportion de 13 pour cent, ce qui, ajouté aux préventions totales, donne une efficacité à des degrés variables, mais toujours appréciables, dans 98,3 pour cent des cas.

Le sérum de convalescent d'abord, les gamma-globulines plasmatiques ensuite, sont donc parfaitement capables :

- d'une part, de protéger totalement un enfant ayant eu eu un ou plusieurs contages morbilleux

- d'autre part, si la protection n'est que partielle, et si la dose est donnée sciemment à un taux assez faible pour le permettre, de laisser survenir une rougeole, mais celle-ci va évoluer sur le mode atténué ou très atténué.

Alors se pose la question :

- Ces formes atténuées de rougeole sont-elles cependant suffisantes pour provoquer la formation d'anticorps, donc d'assurer une immunisation active, durable, comparable dans sa persistance et sa qualité, à celle qui est conférée par une rougeole évoluant dans les formes normales ?

Question à laquelle s'en ajoute une autre, non moins importante sur le plan pratique :

Ces rougeoles atténuées, voir inapparentes, ne se traduisant que par la formation d'anticorps sont-elles contagieuses ?

TOWNSEND, en 1936, se demandait déjà si la rougeole modifiée par le sérum de convalescent, conférait ou non une immunité durable, question reprise en I950 par KARELITZ.

BLACK et YANNET ont cherché la réponse méthodique, arithmétique, à ces questions, en étudiant le comportement sérologique d'enfants appartenant à deux collectivités en proie à une épidémie morbilleuse. Des échantillons de sang prélevés avant le début de l'épidémie ont été étudiés en ce qui concerne le taux des anticorps spécifiques, les taux neutralisants.

Dans 51 pour cent des cas étudiés, il existait des anticorps à un taux d'au moins, 4, anticorps CF et anticorps neutralisants.

Aucun des sujets possédant des anticorps neutralisants n'a contracté la rougeole, mais après une réexposition à la maladie, ils n'ont pas eu une réaction immunologique.

Tous les sujets qui ont eu une rougeole clinique ont acquis les deux sortes d'anticorps morbilleux CF et neutralisants. De plus, onze garçons onf formé des anticorps neutralisants sans présenter de signes apparents de rougeole ; cinq enfants seulement sont restés sans anticorps morbilleux jusqu'à la fin de l'épidémie, un seul ayant eu un taux douteux d'anticorps neutralisants.

Il y a donc eu des infections morbilleuses inapparentes. Dans la mesure où il a été possible de préciser la date d'apparition des anticorps, il semble bien que celle-ci a coïncidé avec les cas identifiés de rougeole. Dans une aile donnée du bâtiment, des cas de rougeole se sont produits jusqu'au 16 avril, il n'y a pas eu d'apparition d'anticorps après le 1er Mai. Dans une autre aile, où des cas avérés de rougeoles se sont produits jusqu'au 5 Juin, des anticorps sans signes cliniques sont apparus entre le 25 Mai et le 30 Juin .

Dans une seconde collectivité, 9 des 27 enfants étudiés ont été trouvés porteurs des deux catégo-

ries d'anticorps morbilleux avant toute épidémie de rougeole ; des taux d'anticorps sont apparus chez cinq enfants, sans manifestations cliniques de rougeole.

Il y a eu une épidémie de maladie fébrile atypique pendant l'été avec fièvre modérée (37°8) ; mais apparition inconstante d'anticorps (5 sur 57).

La rougeole est réapparue l'hiver suivant dans la même collectivité, mais aucun des enfants qui avaient été trouvés antérieurement porteurs d'anticorps n'a contracté la maladie. Trois de ces cinq enfants ont reçu de nouvelles injections de gamma-globulines et furent également protégés contre la maladie, mais ceux qui n'avaient pas eu de gamma-globulines ne la contractèrent pas davantage .Après la seconde épidémie, trois des enfants qui avaient eu une rougeole inapparente avaient toujours les mêmes taux d'anticorps qu'après la première épidémie, un autre a vu ce taux s'élever. On ne peut exclure la possibilité d'une restimulation des anticorps, mais pourtant, le fait que les taux sont surtout demeurés inchangés incite à penser que les anticorps sont aussi stables après une rougeole inapparente qu'après une rougeole cliniquement normale.

Après la seconde épidémie comme après la première, les malades ayant fait une rougeole normale ont acquis des anticorps ; trois autres enfants ont acquis des anticorps sans réaliser de rougeole clinique.

Certains auteurs ont cherché un possible parallélisme entre les taux d'anticorps et le type de la maladie. Les anticorps morbilleux semblent bien atteindre un taux maximum dans les deux semaines de l'établissement de l'éruption, puis, ils baissent ensuite lentement au cours des mois suivants.

Ainsi, à condtion que le moment auquel des échantillons de sang sont prélevés, et à condition que ce moment soit éloigné d'au moins deux semaines du début de l'éruption, et que les intervalles ne varient pas trop, on pourra faire des comparaisons valables des taux d'anticorps chez différents sujets.

Dans le cas d'enfants qui forment des anticorps sans avoir présenté la maladie clinique, la date de début ne peut être déterminée, mais le moment auquel les anticorps se développe incite à admettre que l'infection inapparente s'est produite en même temps que les cas cliniques avec lesquels l'enfant a été en contact.

C'est ainsi que BLACK et YANNET ont procédé, pour calculer l'intervalle entre le début hypothétique et le prélèvement de sang ; les taux d'anticorps ont été comparés à ceux déterminés sur des échantillons de sang prélevés à des dates correspondantes, mais dans des cas de rougeole déclarée. Les infections inapparentes ont souvent donné des taux d'anticorps inférieurs à ceux des formes déclarées et les taux moyens pour les deux groupes, rougeole inapparente et maladie clinique, donnent des différences appréciables ; les taux d'anticorps des enfants ayant reçu des gamma-globulines ont été également inférieurs à ceux des enfants à rougeole évoluant normalement. Malheureusement, les cas sont trop peu nombreux pour autoriser des conclusions très nettes.

Il semble toutefois, que les constatations faites par BLACK et YANNET permettent trois interprétations possibles :

- on a insisté sur les difficultés d'idientifier des rougeoles fortement modifiées par des mesures prophylactiques. Il est possible pourtant

qu'à l'examen minutieux, certains signes morbilleux soient découverts chez les enfants qui présentent des anticorps spécifiques : peut-être certaines manifestations atypiques, du genre conjonctivite, coryza, toux ; les tâches de Kaplik sont souvent absentes dans ces rougeoles modifiées. La température ne paraît pas offrir de parallélisme avec l'apparition des anticorps dans les rougeoles inapparentes. Si vraiment des signes morbilleux apparaissent chez tous les enfants qui font des anticorps ceux-ci sont trop légers, trop atypiques, pour servir d'indice de l'infection.

Peut-être les sujets qui développent des anticorps sans réaliser la maladie étaient déjà immunisés par une infection antérieure, avec chute des taux d'anticorps au-dessous des quantités titrables, qui sont le taux 4. Les taux d'anticorps ne se modifient pas pendant de longues périodes de temps, même s'il y nouveau contage. Enfin, le taux des anticorps peut ne pas s'élever considérablement malgré une rougeole cliniquement apparente.

Dans le groupe d'enfants ayant reçu les plus fortes doses de gamma-globulines, BLACK et YANNET constatent que la proportion des rougeoles inapparentes l'a emporté sur le nombre des formes cliniques, mais des formes inapparentes ont également été notées après des doses faibles de gamma-globulines, de l'ordre de 1 ml.

Quelques enfants ayant reçu de fortes doses n'ont pas développé d'anticorps.

Cette différence des taux d'anticorps selon que l'enfant a reçu des anticorps et fait une rougeole inapparente, ou quen non prémuni, ou prémuni sans succès, il a réalisé la maladie clinique, cette différence pose la question de la

solidité de l'immunité acquise à la suite d'une rougeole atténuée ou inapparente.

Seule la durée de cette immunité peut être déterminée avec le temps qui passe certains taux d'anticorps déterminés après une maladie inapparente se sont montrés au minimum titrable, cependant ils ont exercé une protection contre l'infection ou la réinfection. On peut donc admettre que certains enfants n'acquèreront jamais des anticorps à taux suffisant pour être titrés par les méthodes actuellement utilisées, et pourtant, être devenus immunisés.

Les taux d'anticorps trouvés après une rougeole inapparente sont comparables aux taux trouvés dans une population normale. Peut-être qu'à la suite de ces rougeoles très atténuées, les taux d'anticorps approchent des valeurs qui réalisent un équilibre semi-permanent, taux d'équilibre peut-être plus bas que celui qui aurait été atteint dans les conditions naturelles de l'infection morbilleuse, avec pic initial et chute limitée.

Chez les sujets ayant fait une rougeole atténuée ou inapparente, il n'a pas été possible d'isoler le virus, ce qui ne permet de conclure à l'absence ou la faiblesse de la contagiosité de ces malades.

BLACK et YANNET ont prélevé du sang et des frottis pharyngés chez onze enfants ayant été en contact avec des rougeoleux sans présenter la maladie ; deux d'entre eux avaient développé des anticorps sans rougeole clinique pendant cette période, et quatre autres enfants ont présenté des anticorps, plus tard, l'un, enfin, avec rougeole clinique.

Tous les essais d'isolement du virus ont échoué. Pourtant, les données épidémiologiques

incitent à penser que les enfants atteints de rougeole inapparente ou atténuée n'éliminent que des quantités minimes de virus.

BLACK cite le cas de cinq enfants non immunisés par les gamma-globulines, donc pleinement exposés à l'infection, en l'ont pas contractée auprès d'enfants faisant une rougeole inapparente ou atténuée; Pourtant, ils contractèrent la maladie à l'occasion d'une nouvelle épidémie quelques mois plus tard, alors même que l'un d'entre eux avait reçu des gamma-globulines. Le fait que ces enfants n'avaient pas contracté la maladie incite à penser que la quantité de virus éliminée par les enfants atteints de rougeoles inapparente était faible.

Pourtant, dans un groupe d'enfants, BLACK pense trouver la preuve possible selon lauqelle l'infection inapparente pourrait avoir joué un rôle dans la continuation de l'épidémie. 18 jours s'étaient écoulés depuis le dernier cas de rougeole clinique, jusqu'au premier cas d'une autre partie du même bâtiment. Or, ce premier cas était une rougeole atténuée ; cette période aurait été anormalement longue pour une incubation de rougeole normale. Mais, au cours de cette période de 18 jours, 4 garçons ont développé des anticorps morbilleux ; si, chacun d'eux a pu agir comme source actuelle d'infection pour le premier cas de la partie d'établissement infectée en second, on peut en effet admettre que cette propagation s'est faite normalement, avec des relais normaux de douze jours entre le dernier cas de rougeole normale et le premier cas de rougeole modifiée.

KINGSBURY et SAARELMA sont les seuls à avoir observé des immunités durables et très prolongées après la prévention d'une rougeole apparente par le sérum de convalescent.

TOWNSEND, KARELITZ ont chacun de leur côté recherché quelle était l'immunité acquise après une rougeole modifiée par la prévention antimorbilleuse.

Dans ces deux études, aucun des sujets ayant eu une rougeole modifiée, n'a présenté de rougeole clinique dans les années qui ont suivi. Dans toutes les autres recherches effectuées sur l'immunité après administration de gamma-globulines pour prévenir ou atténuer la rougeole, l'observation a été limitée à quelques semaines. Pourtant ces travaux permettent d'établir que les enfants ayant reçu des injections de gamma-globulines et de ce fait ayant échappé à la maladie, l'ont pourtant contractée ultérieurement, quelques semaines, mois ou années plus tard, mais seulement dans cinquante pour cent des enfants ainsi ré-exposés.

Ce chiffre permet aussi bien d'affirmer que la maldie inapparente confère une immunité dans la moitié des cas, que la proposition inverse, selon laquelle il faut une rougeole apparente pour que l'immunisation soit acquise, constatation faite dans cinquante pour cent des cas.

Les résultats de BLACK et YANNET sont actuellement les plus nets :

- sur 38 enfants n'ayant pas eu la rougeole, et prémunis par les gamma-globulines, 19 ont développé des anticorps morbilleux sans réaliser de rougeole cliniquement apparente. Cinq de ces 19 enfants, ré-exposés à l'infection sept mois plus tard, n'ont pas contracté la maladie.

Les taux d'anticorps acquis à la suite de l'infection inapparente ont été généralement inférieurs aux taux provenant de la maladie déclarée lorsque les sérums ont été titrés sept semaines environ après l'infection.

Les données épidémiologiques paraissent indiquer que les infections inapparentes sont moins contagieuses que les rougeoles naturelles. Il serait peut-être intéressant, pour éviter de redonner inutilement des gamma-globulines à la suite de nouveaux contages, d'utiliser la fixation du complément pour déterminer l'état immunologique des enfants exposés à la rougeole, et qui étaient initialement considérés comme susceptibles, et sont pourtant demeurés asymptomatiques après avoir reçu une dose de gamma-globulines.

Des incertitudes demeurent encore sur certains points précis de l'immunité acquise secondairement aux rougeoles modifiées par les gamma-globulines, mais la protection exercée par celles-ci aussi bien en évitant provisoirement à l'enfant de contracter la rougeole, qu'en donnant à celle-ci un mode évolutif bénin, ne saurait être contestée, les chiffres le prouvent largement.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - La rougeole est une affection à laquelle pratiquement aucun enfant n'échappe, et il est même souhaitable que la maladie ait lieu, afin de conférer une immunité solide et durable, pendant la plus grande partie de la vie.

Mais, la rougeole peut, chez le très jeune enfant, le débile, entraîner des complications très graves. On a donc recherché le moyen et d'éviter la maladie dans certaines circonstances aggravantes, et aussi de lui donner une évolution atténuée.

II - Les premières méthodes d'immunisation passive temporaire de rougeole ont fait appel au sérum de convalescent. Avec les techniques électrophorétique et immunologiques modernes, on a pu préciser que les anticorps se localisaient au niveau des gamma-globulines (placentaires ou plasmatiques) et l'on a mis au point une technique de protection efficace vis-à-vis de la rougeole.

III - Selon la dose injectée, on peut :

- soit protéger complètement l'enfant malgré un contage infectant , protection très transitoire, mais suffisante pour éviter que la rougeole ne soit contractée dans des conditions défavorables et aggravantes;

- soit permettre la contamination, mais donner à la rougeole une évolution atténuée, voire inapparente, permettant cependant la formation d'anticorps spécifiques.

IV - Deux questions se posent, encore mal résolues :

- quelle est la durée, quelle est la solidité, de l'immunité acquise après une rougeole modifiée par les gamma-globulines données à titre prophylactique ?

- quelle est la contagiosité de ces rougeoles atténuées, voire inapparentes ?

Il semble probable que l'immunité secondaire à une rougeole modifiée par les gamma-globulines est moins solide et moins durable que celle qui succède à la maladie normale, mais elle a paru se prolonger pendant des semaines et des mois ; quant à la contagiosité de ces formes modifiées, elle paraît nettement abaissée par rapport à celle des rougeoles non atténuées.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN-MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J. ROCHE.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

Ph. BARRAL
Recharge de l'organisme humain en gamma globulines immunisantes d'origine animale. Bases expérimentales et conditions biologiques
C.R. Acad. Sciences 13 Janv 1958

F.L. BLACK
Measles antibodies in population of New Haven Connecticut
Journ. of Immunol. LXXXIII pages 74-82 Juillet 1959

F.L. BLACK, H. YANNET
Inapparent measles after gamma-globulin administration
Journ. Am. Med. Assoc. CLXXIII pages 1183-1188 16 Juillet 1960

R. BENDA, A. MOSSE
Histamino-protection et gamma-globulines
Presse Méd. LXIX pages 1011-1013
13 Mai 1961

R. DEBRE, J.P. SOULIER, F. HERZOG, M. BADILLET, M. GAIFFE
Utilisation des gamma-globulines plasmatiques humaines dans la prophylaxie de la rougeole (enquête sur 1259 cas)
Presse Méd. LXIV pages 667-669 11 Avr 1956

B.N. HALPERN
Sur une nouvelle fonction des gamma-globulines. Leur action protectrice contre les phénomènes d'hypersensibilité
Presse Méd. LXIX p. 1991-1995 28 Oct 1961

J. JULLIARD, R.ARDRY,H. PERROT et collaborateurs
Problèmes et incidences liés aux gamma-globulines
Presse Méd. LXI P. 1071-1072 8 Août 1953

S. KARELITZ
Does modified measles result in lasting immunity ?
Journ. Of Ped. XXXVI p. 697-703 Juin 1960

A.N. KINGSBURY
Serum prophylaxis in measles. Evaluation of resulting immunity
Lancet I .p. 7-8 1er Janvier 1927

C.F. MACKHANN, A.A. GREEN,H. COADY
Factors influencing effectiveness of placental extract in prevention and modification of measles
Journ. of Pediatr. VI p. 603-614 Mai 1935

W.H. PARK, R.G. FREEMAN Jr
Prophylactic use of measles convalescent serum

Journ. Am. Med. Assoc. LXXXVII p. 556-558 21 Août 1926

G. RUCKLE, K.D. ROGERS
Studies with measles virus. Isolation of virus and immunologic studies in persons who have had natural disease
Journ. of Immunol. LXXVIII p. 341-355
Mai 1957

M. SAARELMA
Uber die Masernsprophylaxie
Ann. Paed. Fenniae II p. 9-18 1956

E. SCHNEEGANS, G. WURCH
Echec du traitement préventif par la gamma-globuline dans une épidémie de rougeole
Soc. Péd. Est 4 Déc 1954

P. SOULIER, M. BADILLET, F. HERZOG
Résultats thérapeutiques obtenus avec les gamma-globulines humaines d'origine plasmatique. Enquête portant sur 6602 cas. I. Indications principales dans les maladies infectieuses. II Indications secondaires. Indications diverses
Press. Méd. LXVI p. 1881-1884 et 1908-1909
29 Nov et 3 déc 1958

M. STILLERMAN, H.H. MARKS, W.THALLIMER
Prophylaxies of measles with convalescent serum. Principal factors influencing results
Am. Journ. Dis. Child. LXVII pages 1-14
Janvier 1944

J.H. TOWNSEND
Does modified measles confer lasting immunity
New England Jour. Med. CCXIV p. 732 9
Avril 1936

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I. INTRODUCTION 15

II. HISTORIQUE 18

III. TECHNIQUE DE PREVENTION DE LA ROUGEOLE PAR LES GAMMA-GLOBULINES 23

IV. RESULTATS 25

V. CONCLUSIONS 42

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES 44

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-